

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung der Schering AG., Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Laudahn)

UNTERSUCHUNGEN ZUR NEPHROTOXIZITÄT DES
ORALEN GALLEKONTRASTMITTELS NATRIUMJO-
PODAT MIT DER P-AMINOHIPPURSAURE- UND DER
INULIN-CLEARANCE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Rainer Radtke aus Berlin

1973

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung der Schering AG., Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Laudahn)

UNTERSUCHUNGEN ZUR NEPHROTOXIZITÄT DES
ORALEN GALLEKONTRASTMITTELS NATRIUMJO-
PODAT MIT DER P-AMINOHIPPURSAURE- UND DER
INULIN-CLEARANCE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Rainer Radtke aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Gerhard Laudahn
Korreferent: Prof. Dr. R. Baethke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität
Berlin

Promoviert am: 21. 12. 1973

Meiner Frau gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	3
2.1.	Prüfsubstanz Biloptin	3
2.2.	Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen	5
2.3.	Clearanceverfahren	5
2.3.1.	Inulin-Clearance	8
2.3.2.	P-Aminohippursäure-Clearance	12
2.4.	Methodik der Inulin-Analyse im Serum und Harn	18
2.5.	Methodik der p-Aminohippursäure-Analyse im Serum und Harn	20
2.6.	Berechnung der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance nach VAN SLYKE	23
2.7.	Berechnung der Filtrationsfraktion	24
2.8.	Berechnung der Clearance-Sollwerte nach DAVIES und SHOCK	25
2.9.	Methodik der Bestimmung des Plasma-Kreatinin-Spiegels	26
2.10.	Patientenkollektiv	28
2.11.	Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse	29
3.	Ergebnisse	30
3.1.	Ergebnisse der experimentellen Nierenfunktionsprüfung	30
4.	Diskussion	33
4.1.	Aussagewert der Kreatininmethode	34
4.2.	Klinische Untersuchungen	36
5.	Zusammenfassung	45
6.	Literaturverzeichnis	47

1. Einleitung

Seit der Einführung der Cholecystographie mit Tetrabromphenolphthalein durch GRAHAM und COLE 1924 (16) wurden zahlreiche neue und bessere Kontrastmittel entwickelt. Erstmals 1935 wurden trijodierte orale Galle-Kontrastmittel angewendet. Dem ersten trijodierten, aromatischen oralen Galle-Kontrastmittel Teridax (1935) (2) folgten Telepaque (Jopanoë-Säure) (1954), Orabilex (Bunamiodyl), Baygnostil, Biloptin/Solu-Biloptin (1958) (Na- bzw. Ca-Jopodat) und Osbil. Trotz der weitverbreiteten Anwendung, die diese Kontrastmittel in der diagnostischen Medizin fanden, wurde über ernstere Folgereaktionen erstmalig 1959 von RENE und MELLINKOFF (37) berichtet. Sie veröffentlichten zwei Fälle mit akutem Nierenversagen nach oraler Cholecystographie mittels doppelter Telepaque-Dosis (Jopanoë-Säure). In der Folgezeit wurden des öfteren ähnliche Fälle mit akutem Nierenversagen beschrieben (3, 7, 8, 15, 17, 18, 36, 41, 44, 45, 50, 52, 54).

Über gastrointestinale Irritationen, wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle, ist von anderen Autoren berichtet worden (14, 19, 26, 27, 28, 30, 34, 39, 42, 51, 53). Bei diesen Unverträglichkeitserscheinungen handelte es sich stets um einen milden Verlauf ohne ernsthafte Nachwirkungen.

Die mit zunehmender Verwendung sich immer deutlicher abzeichnende ungünstige Wirkung des Bunamiodyl auf die Niere, die in manchen Ländern zur Zurücknahme des Präparates geführt hat, demonstriert die Notwendigkeit, dieser möglichen Nebenwirkung Beachtung zu schenken.

In der vorliegenden Arbeit soll deshalb der Frage einer möglichen Beeinflussung der Nierenfunktion durch das trijodierte, aromatische, lebergängige Kontrastmittel Biloptin (Natriumjopodat) unter Anwendung der Methode der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance nachgegangen werden. Die Fragestellung lautet im einzelnen:

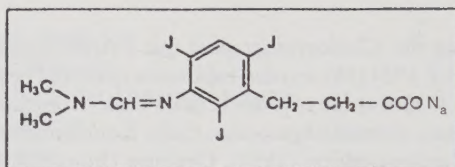
1. Treten bei Patienten nach Biloptin-Gabe Änderungen in der Inulin- und/oder p-Aminohippursäure-Clearance auf?
2. Sofern Änderungen der Meßwerte festzustellen sind:
 - 2.1. sind die beobachteten Unterschiede statistisch signifikant?
 - 2.2. welche klinische Relevanz haben die Beobachtungen?
 - 2.3. was kann hinsichtlich des Wirkungsmechanismus ausgesagt werden?

2. Material und Methoden

2.1. Prüfsubstanz Biloptin

Das im Jahre 1959 in die Röntgendiagnostik eingeführte Biloptin ist das Natriumsalz der β -(3-dimethyl-aminomethylenamino-2,4,6-trijodphenyl)-propionsäure.

Abbildung 1: Biloptin-Strukturformel



Das Molekulargewicht beträgt 620, der Jodgehalt 61,4 %. Mit drei Jodatomen im Molekül besitzt Biloptin die hohe Kontrastdichte der trijodierten Verbindungen. Es hat überdies den Vorteil einer besonders raschen und vollständigen enteralen Resorption. Die Ausscheidung erfolgt – schon wegen des ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs – über die Nieren und nur zum geringen Teil über den Stuhl.

Die akute Toxizität ergibt für Ratten bei intravenöser Injektion eine LD₅₀ von 0,43 g/kg Körpergewicht (nach Angaben der Firma).

Die übliche Anwendung des Biloptin besteht in der einmaligen Verabfolgung von insgesamt 3 g Substanz (= 6 Kapseln) am Vorabend der Röntgenuntersuchung.

Zur Verbesserung der Darstellung – sie besteht im allgemeinen in stärkerer Kontrastgebung und in eventueller Opazifizierung der Gallengänge – verordnen viele Röntgenologen die Doppeldosis. Hier wird entweder am Abend Solu-Biloptin und am Morgen Biloptin verordnet oder zu beiden Zeitpunkten ausschließlich das Biloptin in Kapseln. Die hier beschriebenen Untersuchungen wurden nach Verabfolgung der Doppeldosis Biloptin durchgeführt. Dabei wurden die ersten 6 Kapseln 12–13 Stunden, die zweiten 6 Kapseln 4 Stunden vor der Röntgenaufnahme gegeben.

2.2. Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

1. Tag: 8⁰⁰ Uhr Bestimmung der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance am unbehandelten, nüchternen und ruhenden Patienten.
21⁰⁰ Uhr Eingabe von 3 g Biloptin
2. Tag: 6⁰⁰ Uhr Eingabe von 3 g Biloptin
10⁰⁰ Uhr Röntgenuntersuchung
3. Tag: 8⁰⁰ Uhr Bestimmung der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance

2.3. Vorbemerkungen zu den Clearanceverfahren

MÖLLER, MC INTOSH und VAN SLYKE (33) führten 1928 den Clearance-Begriff ein, der sich zunächst auf die Ausscheidung von Harnstoff bezog, und der von VAN SLYKE als diejenige Plasmamenge definiert wurde, die beim Durchfluß durch die Niere innerhalb einer gegebenen Zeit von einer bestimmten harnpflichtigen Substanz geklärt wird. In der Folgezeit wurde die Clearance vieler harnfähiger Substanzen bestimmt, sowohl körpereigener (endogene Clearance) als auch körperfremder

(exogene Clearance). Die Clearance kann als geeignetes Maß der exkretorischen Nierenfunktion betrachtet werden. MÖLLER, MC INTOSH und VAN SLYKE konnten feststellen, daß oberhalb eines gewissen Harnvolumens die ausgeschiedene Harnstoffmenge ($U \cdot V$) im linearen Verhältnis zur Plasmaharnstoffkonzentration (P) steht, daß heißt der Quotient $\frac{U \cdot V}{P}$ konstant ist. Hieraus ergibt sich eindeutig, daß für einwandfreie Clearance-Ergebnisse es unbedingt erforderlich ist, eine ausreichende Diurese zu erreichen. Dazu ist ein Urinminutenvolumen von mindestens 1,5 ml/min zu fordern [KESSEL (23)]. In den vorliegenden Untersuchungen erhielten die Patienten deshalb sowohl vor Versuchsbeginn als auch am Ende der sogenannten Anflutungsperiode jeweils 500 ml ungesüßten Pfefferminztee zu trinken. Dadurch wurde die geforderte Mindestdiurese von 1,5 ml/min in allen Fällen weit überschritten, die komplette Blasenentleerung erleichtert und die Resorption von p-Aminohippursäure in Ureter und Blase verhindert.

Da die Nierenhämodynamik tagesrhythmischen Schwankungen mit einem charakteristischen nächtlichen Minimum und einem Tagesmaximum unterliegt (31), war es erforderlich, die Clearance-Untersuchung jeweils vormittags zur gleichen Zeit und unter gleichen Bedingungen, am ruhenden und nüchternen Patienten durchzuführen.

In der allgemeinen gebräuchlichen Clearance-Formel $C = \frac{U \cdot V}{P}$ wird unter „V“ das in der Minute ausgeschiedene Harnvolumen verstanden. Die genaue Bestimmung der Harnmenge ist das Kernproblem aller Clearance-Untersuchungen. Bei exakter Messung muß der Harn mit dem Blasenkatheter gesammelt werden. Eine unvollständige Blasenentleerung ergibt nicht nur einen falschen Clearance-Wert dieser Sammelperiode, sondern, da der Restharn in der nächsten Periode mitgewonnen wird, werden auch die nachfolgenden Perioden verfälscht. Deshalb wurde während der Anflutungsperiode durch Probespülung mit Abmessung der zurückfließenden Flüssigkeit die Lage des Verweilkatheters geprüft. Wenn Zweifel an der fehlerfreien Blasenentleerung entstanden, wurden am Ende jeder Clearance-Periode mittels Spritze etwa 20 bis 50 ml Luft in die Harnblase gepumpt und die Blase durch sanften suprapubischen Druck entleert.

Die Bestimmung der glomerulären Filtration durch die Inulin-Clearance und der effektiven Plasmadurchströmung der Niere durch die p-Aminohippursäure-Clearance wurde kombiniert in einem Versuchsgang vorgenommen.

2.3.1. Inulin-Clearance

Zur Ermittlung des Glomerulumfiltrats mit Hilfe einer Substanz wird gefordert, daß diese folgende Voraussetzungen erfüllt:

1. Die Substanz muß im Glomerulum vollständig filtriert werden, so daß die Passage durch den „Filter“ infolge des Molekulargewichts nicht behindert wird.
2. Die Substanz darf im Plasma nicht an Eiweiße gebunden sein, die eine Filtration verhindern.

3. Die Substanz darf keine Funktionsänderung der Nieren hervorrufen.
4. Die Substanz darf im Tubulus weder sezerniert noch rückresorbiert werden.

Bei Erfüllung dieser Forderungen ergibt sich für die glomeruläre Filtration nachstehende Formel:

$$C \cdot P = U \cdot V$$

Darin bedeuten:

C = die Clearance dieser Substanz, d. h. diejenige Blutmenge, die pro min von der Substanz befreit wird (ml/min)

P = die Konzentration der Substanz im Plasma (mg/ml)

U = die Konzentration der Substanz im Urin (mg/ml)

V = das Urin-Zeitvolumen (ml/min)

Zur Messung des Glomerulumfiltrats wird das Inulin als der geeignetste Stoff angesehen – SMITH (46, 47), SARRE (43), REUBI (38); denn Inulin, ein Polysaccharid vom Molekulargewicht 4000–5000 wird im Plasma nicht an Eiweißkörper gebunden, dringt nicht in die Zellen des Organismus ein und wird von den körpereigenen Enzymen nicht gespalten. Die Einsetzung der venösen Inulinplasmakonzentration in die übliche Clearance-Formel ist nach SMITH (46) nur bei Konstanz der Plasmakonzentration und des Verteilungsvolumens statthaft. Nach einmaliger oder wiederholter intravenöser Injektion von Inulin ergeben sich bei steigendem oder fallendem Plasmaspiegel große Differenzen zwischen venösem und arteriellem Plasmaspiegel. Dagegen können konstante Plasmakonzentrationen des Inulins mit dem Infusionsverfahren erreicht werden. Dazu wird zunächst eine konzentrierte Lösung schnell infundiert (Vor- oder Initialinfusion) und dann eine verdünnte Lösung während des ganzen Versuchs mit gleichmäßiger Infusionsgeschwindigkeit verabreicht (Dauer- oder Erhaltungsinfusion). Mit Hilfe der höheren Initialdosis wird schnell eine erforderliche Ausgangshöhe erreicht und durch Dauerinfusion einer verdünnten Lösung ein konstanter Plasmaspiegel aufrechterhalten.

Zur schnellen Erzielung der erforderlichen Ausgangshöhe des konstanten Plasmaspiegels wurden als Initialinfusion 2 g Inulin und 0,4 g p-Aminohippursäure in 150 ml isotonischer Kochsalzlösung gegeben, die als einfache Tropfinfusion innerhalb von etwa 10 Minuten verabfolgt wurde. Als Erhaltungsinfusion wurden 3 g Inulin und 1,6 g p-Aminohippursäure in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung sofort im Anschluß an die Vorinfusion mit einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit von 300 ml pro Stunde infundiert. Die konstante Infusionsgeschwindigkeit wurde durch Anwendung einer Infusionspumpe (Firma Braun/Melsungen, Typ Unita II b) gewährleistet. Der Plasmaspiegel des Inulins lag mit ungefähr 20 mg% im geforderten Bereich (38, 43). Nach einer Laufzeit der Erhaltungsinfusion von 30 Minuten wurde mit der eigentlichen Clearance-Bestimmung begonnen; denn nach Ablauf dieser Zeit kann mit einer annähernd gleichmäßigen Verteilung und mit einem relativen Diffusionsgleichgewicht gerechnet werden. Der während dieser Vorperiode mittels Ver-

weilkatheter gesammelte Urin wurde verworfen. Die Überprüfung der richtigen Lage des Katheters erfolgte durch Probespülung der Blase mit 20 ml physiologischer Kochsalzlösung und Abmessung der zurückfließenden Flüssigkeit in einem Standzylinder.

Die Dauer der einzelnen Clearance-Perioden betrug im Durchschnitt 10 Minuten. Bei Untersuchungsfehlern, wie Verschütten von Urin und Zeitmeßfehler, wurde die betreffende Clearance-Periode verworfen und eine weitere angeschlossen. Insgesamt wurden drei verwertbare Clearance-Perioden durchgeführt. Die Zeit wurde mit einer Stoppuhr gemessen. Am Ende jeder Clearance-Periode erfolgte die Bestimmung des Ausscheidungsvolumens mittels Meßzylinder, und anschließend wurde ein vorher beschriftetes Reagenzröhrchen mit Urin gefüllt. Venöse Blutentnahmen aus der Vena cubitalis erfolgten zur Leerwertbestimmung sowie zu Beginn und am Ende einer jeden Clearance-Periode. Das entnommene Blut wurde durch Heparinisierung der Reagenz- und Zentrifugengläser ungerinnbar gemacht.

2.3.2. p-Aminohippursäure-Clearance

Substanzen zur Messung des effektiven renalen Plasmadurchflusses setzen voraus, daß sie durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion bei einer Nierenpassage ganz oder nahezu vollständig aus dem Plasma eliminiert werden. Die Clearance dieser Substanzen entspricht der Nierenplasmadurchströmung.

Diese Bedingung der völligen Elimination aus dem Plasma erfüllen annähernd die p-Aminohippursäure und das Jodopyracet (Diodone; Perabrodil; Diodrast).

Man verwendet heute allgemein die p-Aminohippursäure wegen ihres verhältnismäßig einfachen Nachweises im Serum und im Urin und ihrer recht guten Verträglichkeit, während das Perabrodil wegen seines schwierigen Analysenganges und der Gefahr von Überempfindlichkeitsreaktionen heute nicht mehr verwendet wird.

Unter renaler Extraktion der p-Aminohippursäure versteht man das Verhältnis:

$$E_{PAH} = \frac{(K_{art} - K_{ven})}{K_{art}}$$

Es beträgt bei einer Plasmakonzentration der PAH bis 30 mg/l 0,925 (6).

Die Ermittlung der Nierendurchblutung nach dem Fick'schen Prinzip verlangt eine Nierenvenen-Katheterisierung, da die arterielle und venöse Konzentration einer Prüfsubstanz festgestellt werden muß. Untersuchungen von SMITH (48) zeigten, daß die PAH innerhalb einer Zirkulationsperiode durch Filtration und Sekretion der Niere fast vollständig ausgeschieden wird, d. h. die PAH-Clearance ist fast so groß wie die Nierendurchblutung. Man ermittelt die Konzentration im Plasma, da eine

gleichmäßige Verteilung in Erythrocyten und Plasma nicht erfolgt. Nach SMITH (46) entspricht das Ergebnis nicht der tatsächlichen Nierendurchblutung, sondern dem effektiven Nierenplasmastrom [ERPF]:

$$\frac{U_{\text{PAH}} \cdot V}{P_{\text{PAH}}}$$

Dabei bedeuten:

V = Urinzeitvolumen (ml/min)

U_{PAH} = Konzentration der ausgeschiedenen PAH im Urin (mg/100 ml)

P_{PAH} = Plasmakonzentration der PAH (mg/100 ml)

Da die p-Aminohippursäure durch aktive Transportmechanismen, die eine begrenzte Kapazität besitzen, sezerniert wird, gilt folglich $E_{\text{PAH}} = 0,925$ nur bei niedrigen Plasmakonzentrationen. Bei höheren Konzentrationen hingegen wird das tubuläre Transportmaximum (T_{mPAH}) überschritten, die Extraktion fällt ab und die Clearance der p-Aminohippursäure wird kleiner (sogenannte Selbsterniedrigung der C_{PAH} bei hohen Plasmakonzentrationen). Der optimale Plasmaspiegel für p-Aminohippursäure liegt nach SARRE (43) und BALINT (1) bei 2 bis 3 mg/100 ml. Untersuchungen von REUBI (38) ergaben sogar, daß der Clearancewert sich bei Blutspiegeln zwischen 0,5 und 5 mg/100 ml nicht ändert. Selbst bei fortgeschrittenen Fällen von chronischen Nephritiden, bei denen Clearance-Wert und p-Aminohippursäure-Extraktion vermindert sind, beeinflussen Veränderungen der p-Aminohippursäure-Konzentration im Blut innerhalb dieser Grenzen die Ergebnisse kaum. In den eigenen Untersuchungen lag der Plasmaspiegel mit ungefähr 2 mg/100 ml für p-Aminohippursäure im geforderten Bereich (38, 43).

Der gesamte Untersuchungsplan läßt sich in 11 Stufen einteilen (Abbildung 2):

1. Nach dem Legen des Blasenkatheters Auffangen des Leerurins: U_0
2. Entnahme des Leerblutes aus der Vena cubitalis: B_0
3. 30 Minuten vor Versuchsbeginn 500 ml ungesüßten Pfefferminztee trinken lassen zur Erzielung einer genügend starken Diurese.
4. Initiale Infusion einer frisch hergestellten Lösung (innerhalb von 10 Minuten): 2 g Inulin, 0,4 g p-Aminohippursäure, 1,35 g NaCl ad 150 ml doppelt destilliertes sterilisiertes Wasser.
5. Sofort anschließend: Einschalten der Infusionspumpe. Konstante Infusionsgeschwindigkeit von 300 ml pro Stunde mit frisch hergestellter Lösung für die Erhaltungsinfusion: 3 g Inulin, 1,6 g p-Aminohippursäure, 4,5 g NaCl ad 500 ml doppelt destilliertes sterilisiertes Wasser.
6. Dauer der Vorperiode: 30 Minuten. Der während dieser Zeit gewonnene Urin wird verworfen. Probespülung der Blase mit 20 ml isotonischer Kochsalzlösung und Abmessung der zurückfließenden Spülflüssigkeit in einem kleinen Standzylinder zur Überprüfung der Lage des Blasenverweilkatheters.

Zeitschema der Versuche

	Zeit (min)		
Infusion von Inulin und PAH	0	Anflutungs- Periode	1. Legen des Blasenkatheters 2. Blut- und Urin-Entnahme B_0 und U_0 3. Trinken von 500 ml Pfefferminztee 4. Initiale Infusion von Inulin und PAH 5. Erhaltungsinfusion von Inulin und PAH
	30	1. Clearance- Periode	6. Lageprüfung des Blasenkatheters 7. Entnahme von Blut: B_1 8. Nachtrinken lassen von 500 ml Pfefferminztee Beginn der 1. Urin-Sammelperiode
	40	2. Clearance- Periode	9. Messen des gesammelten Urinvolumens: U_1 und Blutentnahme: B_2
	50	3. Clearance- Periode	10. Messen des gesammelten Urinvolumens: U_2 und Blutentnahme: B_3
	60		11. Messen des gesammelten Urinvolumens: U_3 und Blutabnahme: B_4 Fakultative zusätzliche Sammelperiode falls in einer der 3 vorhergegangenen Perioden ein technischer Fehler unterlaufen war.

7. Nach 30 Minuten Ende der Anflutungsperiode. Abnahme von Blut vor Beginn der ersten Clearance-Periode: B_1
8. Beginn der ersten Clearance-Periode. Einschalten der Stoppuhr. Erste Urinsammelperiode. 500 ml Pfefferminztee nachtrinken lassen. Bei guter Diurese betrug die Dauer der ersten Periode 10 Minuten.
9. Nach Ende der ersten Periode Messen des gesammelten Urinvolumens: U_1 und Blutentnahme: B_2 (Blut nach der ersten Periode und Blut nach der zweiten Periode). Beginn der zweiten Periode.
10. Ende der zweiten Periode nach 10 Minuten. Urinvolumen messen: U_2 ; Blutentnahme: B_3 . Beginn der dritten Periode.
11. Ende der dritten Periode. Messen des Urinvolumens: U_3 ; Blutentnahme: B_4 .

2.4. Methodik der Inulin-Analyse im Serum und im Harn nach ROE, EPPSTEIN und GOLDSTEIN (40)

Prinzip: Inulin ist ein aus Fructoseanhydriden aufgebautes Polysaccharid. Enteiweißung des Plasmas mit 10%igem Zinksulfatreagenz. Durch Zugabe von Natronlauge Bildung des alkalischen Filtrats nach SOMOGYI (49). Nach der hydrolytischen Aufspaltung in einem Wasserbad von 80° C wird die dabei entstehende Fructosemenge, die mit Resorcin unter Bildung einer roten Farbe reagiert, colorimetrisch bestimmt.

Reagenzien:

1. 10%ige Zinksulfatlösung
2. 0,5n Natronlauge
3. Resorcin Reagenz: 0,1 g Resorcin p. a. Merck, 0,25 g Thioharnstoff p. a. Merck in 100 ml Eisessig lösen.
4. 30%ige Salzsäure: jeweils frisch herzustellen aus 7 ml Aqua bidest. und 30 ml 37%iger Salzsäure.

Vorgang: In ein Zentrifugenröhrchen wurden zur Enteiweißung 1 ml Plasma, 5 ml Aqua bidest. und 2 ml 10%ige Zinksulfatlösung mit einer Vollpipette hineingegeben und mit einem Glasstab gut gemischt. Dann wurden 2 ml 0,5 n Natronlauge einpipettiert, wieder gut durchgemischt und 10 Minuten stehengelassen. Im Anschluß daran wurde 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert. 2 ml eiweißfreier Überstand wurden nun in ein Schliffreagenzglas abpipettiert. In das zur Inulin-Bestimmung hergerichtete Röhrchen wurden 1 ml Resorcin-Reagenz und 7 ml 30%ige Salzsäure gegeben. Das Schliffreagenzglas wurde dann für 10 Minuten in ein Wasserbad von 80°C getaucht und anschließend in einem Bad mit kaltem Wasser abgekühlt. Nach 10 Minuten erfolgte die Messung der Extinktion der Lösung bei 546 nm und einer Schichtdicke von 20 mm gegen den Reagenzienleerwert. Die Herstellung des Reagenzienleerwertes erfolgte, indem 2 ml Aqua bidest. in anloger Weise wie 2 ml Filtrat behandelt wurden. Das gleiche gilt für den Plasmaleerwert (das ist der Nüchternwert vor Beginn der Infusion). Da nämlich Resorcin nicht nur mit Fructose reagiert, sondern auch mit anderen Kohlehydraten (z. B. Glucose), und somit die analytische Be-

stimmung des Inulins gestört wird, müssen die Leerwerte von Plasma und Harn mitbestimmt und von der Plasma- und Harninulinextinktion abgezogen werden.

Bei jeder Bestimmung lief ein aus der Infusionslösung hergestellter Standardwert mit, der zur Überprüfung der Ergebnisse mit der vorher angelegten Eichkurve diente. Die Eichkurve wurde wie üblich durch Herstellung einer Verdünnungsreihe aus einer Stammlösung bekannter Konzentration und Messung der Extinktionswerte angelegt.

Das Lambert-Beer'sche Gesetz galt bis zu einer Inulin-Konzentration im Plasma von 100 mg/100 ml und im Urin von 5 g/100 ml.

Beim Analysengang im Harn wurde in analoger Weise wie beim Serum enteiweißt. 5 ml Überstand wurden dann in einem Meßkolben auf 50 ml mit Aqua bidest. aufgefüllt und gut gemischt. Anschließend wurden 2 ml der Urinverdünnung 1:100 in ein Schliffreagenzglas gegeben und in gleicher Weise wie das Serumfiltrat behandelt.

2.5. Methodik der p-Aminohippursäure-Analyse im Serum und im Harn nach BRATTON und MARSHALL (5) nach den Angaben von SMITH (46, 48)

Prinzip: Alle p-Aminobenzol-Derivate mit einer freien Aminogruppe ergeben nach der Diazotierung der freien Aminogruppe und der Koppelung mit N-(1-Naphthyl)-äthylendiamindihydrochlorid eine Farbreaktion. Enteiweißung des Serums und des Harns durch Zinksulfatlösung. Nach Zugabe von Natronlauge unter Bildung des alkalischen Filtrates nach SOMOGYI (49) wird mit Natriumnitrit eine Diazotierung der Aminogruppe durchgeführt und der Nitritüberschuß mit Aminosulfosäure entfernt. Durch die anschließende Koppelung mit dem N-(1-Naphthyl)-äthylendiamindihydrochlorid entsteht ein roter Farbstoff, dessen Konzentration colorimetrisch bestimmt werden kann.

Reagenzien:

1. 10%ige Zinksulfatlösung
2. 0,5%ige Natronlauge
3. 0,1%ige Natriumnitritlösung
4. 0,5%ige Aminosulfosäure
5. 0,1%ige N-(1-Naphthyl)-äthylendiamindihydrochlorid p. a. Merck
6. 0,1 n Salzsäure

Vorgang: Die Enteiweißung erfolgte analog der Bestimmung für Inulin im Serum. Anschließend wurden 5 ml Überstand mit 5 ml Aqua bidest. verdünnt. Dann wurden nacheinander 1 ml 0,1 n Salzsäure und je 0,5 ml der Lösungen 3, 4 und 5 mit einer Eppendorf-Pipette zugefügt und das Ganze gut durchgemischt. Für den Standard-, Reagenzien- und Plasma-Leerwert ergab sich wieder der gleiche Analysengang. Danach wurde bis zur Ablesung im Photometer mindestens 40 Minuten gewartet, da erst

nach dieser Zeit die rote bis zart-violette Farbe beständig bleibt. Die Messungen erfolgten bei 546 nm und einer Schichtdicke von 10 mm gegen den Reagenzien-Leerwert. Um eine Störung der p-Aminohippursäure-Bestimmung zu verhindern, wurden alle Medikamente, die paraständige Aminogruppen enthalten und dadurch im Test mitreagieren würden – wie Sulfonamide und ähnliche Substanzen –, mindestens 3 Tage vor der Untersuchung abgesetzt.

Zur Kontrolle auf störende Medikamente wurden die Plasma- und Urin-Leerwerte mitbestimmt und deren Extinktionen, sofern sie nicht den Wert Null ergaben, von den gemessenen p-Aminohippursäure-Extinktionen subtrahiert.

Bei der Analyse im Harn wurden nach der Enteiweißung 5 ml Überstand einer Verdünnung 1:1000 in gleicher Weise behandelt wie das Serumfiltrat und im Eppendorf-Photometer colorimetrisch bestimmt.

2.6. Berechnung der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance nach VAN SLYKE

Die Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance wurde nach der VAN SLYKE'schen Clearance-Formel ermittelt:

$$C = \frac{U \cdot V}{P}$$

Nach dieser Formel wurde dann für jede der drei Perioden der Clearancewert ermittelt und daraus das arithmetische Mittel gebildet.

So ergab sich für die erste Periode:

$$C_1 = \frac{U_1 \cdot V_1}{P_1} \text{ ml/min.}$$

Dabei bedeutet:

V_1 = Urinvolumen U_1 dividiert durch 10, da 10 Minuten Periodendauer (in ml/min.)

U_1 = Urinkonzentration der Testsubstanz (in mg/100 ml)

P_1 = Substrat Plasma-Konzentration während der Urinsammelperiode. Mittelwert aus B_1 und B_2 (in mg/100 ml)

Der Mittelwert der drei Clearance-Perioden wurde dann auf eine mittlere Körperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ korrigiert.

Zunächst wird aus den Angaben über Größe und Gewicht des Patienten die Körperoberfläche in m^2 mit Hilfe eines Nomogrammes (10) ermittelt. Der Korrektur-Faktor für die Körperoberfläche wird mit Hilfe der Formel

$$\text{KO - Faktor} = \frac{1,73}{\text{KO}}$$

berechnet, wobei der Wert 1,73 einer theoretischen mittleren Körperoberfläche des Erwachsenen in m^2 entspricht. Durch Multiplikation des Clearance-Wertes mit dem KO-Faktor wurden die Resultate auf die mittlere Körperoberfläche von 1,73 m^2 korrigiert.

In gleicher Weise erfolgte die Berechnung der p-Aminohippursäure-Clearance als Maß der effektiven Plasmadurchströmung der Niere.

2.7. Berechnung der Filtrationsfraktion

Wenn die p-Aminohippursäure-Clearance der Durchblutung der Glomerula entspricht, so muß es bei gleichzeitiger Kenntnis der glomerulären Filtration möglich sein zu berechnen, welche Menge Flüssigkeit aus dem Blut in den Primär-Harn filtriert wird. Diese Größe, die Filtrationsfraktion FF, entspricht dem Quotienten aus der Inulin und p-Aminohippursäure-Clearance, also

$$FF = \frac{C_{\text{In}}}{C_{\text{PAH}}}$$

Der Wert der Filtrations-Fraktion ist vor allem für die Erkennung glomerulärer Affektionen bedeutsam.

2.8. Berechnung der Clearance-Sollwerte nach DAVIES und SHOCK (9)

Bei der Bewertung nierenhämodynamischer Größen muß man die Altersabhängigkeit der Clearance-Werte berücksichtigen, da es vom 20. bis zum 90. Lebensjahr zu einem Abfall der Clearance-Werte kommt. C_{In} und C_{PAH} fallen dabei in etwa dem gleichen Verhältnis ab, so daß sich die Filtrationsfraktion praktisch nicht ändert.

Nach DAVIES und SHOCK (9) besteht für C_{In} folgende Regressionsgleichung:

$$C_{\text{In}} = 153,2 - (0,96 \cdot \text{Alter})$$

und für C_{PAH} :

$$C_{\text{PAH}} = 840 - (6,44 \cdot \text{Alter})$$

2.9. Methodik der Kreatininbestimmung im Serum nach POPPER, MANDEL und MEYER (35)

Kreatinin wurde als grober Indikator der Nierenfunktion jeweils vor und nach der Gabe von Biloptin im Serum mitbestimmt.

Prinzip: Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrinsäure eine gelborange gefärbte Verbindung, deren Farbintensität der Kreatinin-Konzentration proportional ist und bei 530–550 nm gemessen wird.

Reagenzien:

1. Kreatinin-Standard (1 mg Kreatinin/100 ml)
2. Gesättigte Pikrinsäure
3. Natronlauge (4,1 N NaOH)
4. Trichloressigsäure (3,0 N)

Vorgang: In einem 10 ml-Zentrifugenglas wurden 2 ml Serum mit 2 ml Aqua bidest. und 2 ml Trichloressigsäure versetzt, gut durchgemischt und anschließend 10 Minuten zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren wurde durch ein Filterpapier filtriert. Dabei mußte darauf geachtet werden, daß das Filtrat vollständig klar und durchsichtig ist, da auch Eiweißspuren das Ergebnis stark beeinflussen können. Aus dem klaren Filtrat wurden 3 ml in ein Reagenzglas gegeben und mit 1 ml gesättigter Pikrinsäure sowie mit 1 ml 4,1 n Natronlauge gut durchgemischt. Nach 15 Minuten Stehenlassen wurde die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und die Extinktion des Standards (E_{Standard}) bei 546 nm und 20 mm Schichtdicke gegen den Leerwert gemessen.

Die Herstellung des Leerwertes erfolgte, indem 2 ml Aqua bidest. mit 1 ml Trichloressigsäure, 1 ml gesättigter Pikrinsäure und 1 ml 4,1 n Natronlauge versetzt wurden. Den Standardwert erhielten wir, indem 1 ml Aqua bidest. mit 1 ml Kreatinin-Standard, 1 ml Trichloressigsäure, 1 ml Pikrinsäure und 1 ml Natronlauge versetzt wurde.

Das Lambert-Beer'sche Gesetz gilt bis zu einer Kreatinin-Konzentration im Plasma von 6 mg/100 ml.

Die Berechnung des Kreatiningehaltes basiert auf der Extinktion des Kreatinin-Standards, der wie die unbekannte Probe behandelt wurde.

$$\frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} = \text{mg Kreatinin} / 100 \text{ ml Serum}$$

2.10. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 12 Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen eine orale Cholecystographie mit 6 g des Gallekontrastmittels Biloptin durchgeführt wurde. Unter den Untersuchten befanden sich neun Patienten mit Diabetes mellitus und sechs Patienten mit Nephropathien. In der Tabelle 1 sind das Alter, Geschlecht und die Diagnose für die einzelnen Patienten wiedergegeben.

2.11. Statistische Bearbeitung der Versuchsergebnisse mit Hilfe des Wilcoxon-Testes

Der hier verwendete Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zum Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach Biloptingabe, ist ein optimaler Test für abhängige, daß heißt verbundene Paare, der eine Normalverteilung

Tabelle 1: Angaben zu den Patienten über Alter, Geschlecht und Diagnose.

Pat.	Alter	Geschl.	Diagnose
L. St.	57 J.	weibl.	Dekomp. Hypertonus, Zustand nach Apoplexie, Diabetes mellitus
R. B.	40 J.	männl.	Labiler Hypertonus, vegetative Dystonie
H. Sch.	45 J.	männl.	Diabetes mellitus, Hypertonie
J. G.	65 J.	weibl.	Diabetes mellitus, Retinopathia diabetica
E. H.	63 J.	weibl.	Progressive Sklerodermie
H. R.	65 J.	weibl.	Diabetes mellitus, Albuminurie
E. A.	62 J.	weibl.	Diabetes mellitus, Albuminurie, Hypertonie
E. J.	42 J.	weibl.	Diabetes mellitus, Albuminurie, Mikrohämaturie
H. D.	46 J.	weibl.	Diabetes mellitus, Verdacht auf diabetische Nephropathie, chronische Pyelonephritis
P. Sk.	29 J.	männl.	Diabetes mellitus, akute Pankreatitis
W. B.	60 J.	männl.	Diabetes mellitus, chronische Pyelonephritis
A. H.	33 J.	männl.	chronische Glomerulonephritis

nicht voraussetzt. Er entspricht dem T-Test für Paardifferenzen, der eine Normalverteilung voraussetzt, dafür aber etwas trennschärfer ist. Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen wird in diesem Fall zweiseitig gerechnet, so daß sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall der Meßwerte festgestellt wird. Bei der Prüfung auf dem 5%-Niveau mit dem Wilcoxon-Test muß die Bedingung erfüllt werden, daß mindestens sechs Paare von Null verschiedene Differenzen haben. Es wird auf die Null-Hypothese geprüft, daß heißt wenn ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wird, wird die Null-Hypothese mit 95%iger Sicherheit abgelehnt; die Irrtumswahrscheinlichkeit P beträgt dann 0,05 (= 5%).

Die Berechnungen wurden auf der Rechenanlage IBM/360 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der experimentellen Nierenfunktionsprüfung

Die ermittelten Werte der Nierenfunktionsuntersuchung mit der Simultanbestimmung der Inulin- und p-Aminhippursäure-Clearance, der Filtrationsfraktion, Sollwerte nach DAVIES und SHOCK und Plasmakreatininkonzentrationen vor und nach Belastung mit dem Röntgen-Galle-Kontrastmittel Biloptin sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Die ermittelten Werte der Plasma-Kreatinin-Konzentration, der Inulin- und p-Aminohippursäure Clearance, der Filtrationsfraktion vor und nach Bilopitngabe und die Soll-Werte nach DAVIES und SHOCK. Die Mittelwerte der drei Clearance-Perioden wurden auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² korrigiert

Lfd. Nr.	Kreatinin (S mg%)		C _{Inulin} (ml/min) 1,73m ²			C _{PAH} (ml/min) 1,73m ²			FF %	
	vor	nach	vor	nach	Soll	vor	nach	Soll	vor	nach
1	1,50	1,70	37,6	30,5	98,5	126	167	473	29,0	16,3
2	1,16	1,16	94,4	89,0	114,6	526	515	583	18,0	17,3
3	1,06	1,30	98,0	89,0	110,0	528	620	562	16,6	14,4
4	0,80	0,90	87,0	86,5	90,7	420	359	402	20,7	24,0
5	0,70	0,70	129,0	138,0	90,7	543	481	434	23,6	28,7
6	0,80	0,80	105,0	112,0	90,7	525	618	421	20,0	18,1
7	0,80	0,80	110,0	121,0	94,0	692	472	441	15,9	25,3
8	0,70	0,70	104,0	98,6	112,8	384	476	570	27,1	20,8
9	1,30	1,80	152,0	189,0	109,0	188	92	544	81,0	206,0
10	0,80	0,80	137,0	136,0	125,4	859	520	653	16,0	26,2
11	1,40	1,40	71,0	85,0	95,6	327	490	454	21,7	17,4
12	2,10	2,20	37,6	37,7	121,5	210	229	627,5	17,0	16,0

Die Normalwerte betragen [nach SMITH (46), Werte auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² bezogen]:

Mann: C_{In} (ml/min) 124 ± 25,8

C_{PAH} (ml/min) 654 ± 163

FF × 100 19,2 ± 3,5

Frau : C_{In} (ml/min) 109 ± 13,5

C_{PAH} (ml/min) 592 ± 153

FF × 100 19,4 ± 3,9

Die Schwankungen der Clearance-Werte, die bei den Patienten beobachtet wurden, liegen im Bereich des Üblichen. Eine Nephrotoxizität des Kontrastmittels Bilopitin läßt sich demzufolge mit der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance nicht nachweisen. Dies ist um so sicherer, da bei fünf der untersuchten Patienten eine erhebliche Nierenschädigung vorlag.

Im Fall Nr. 9 wurde bei der Wiederholungsuntersuchung ein größerer Wert für die Inulin-Clearance als für die p-Aminohippursäure-Clearance gefunden und damit eine Filtrationsfraktion von mehr als 100 %. Dieses Verhalten ist theoretisch unmöglich. Es muß also ein technischer Fehler vorliegen. Bei der Suche nach einer Erklärung hierfür fielen die außerordentlich niedrigen p-Aminohippursäure-Blutspiegel dieses Patienten auf. Da aber die übliche Infusionsgeschwindigkeit von 5 ml/min. gewählt wurde, liegt der Verdacht nahe, daß die p-Aminohippursäure-Konzentration und möglicherweise auch die des Inulins in der verwendeten Infusionslösung nicht regelrecht waren. Das Untersuchungsergebnis ist daher nicht verwertbar.

Betrachtet man die Plasmakreatininwerte vor und nach Biloptin in Verbindung mit den Clearance-Werten, so kann man auch anhand dieser Ergebnisse keine Nephrotoxizität nachweisen.

Mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen läßt sich selbst unter Einbeziehung des Falles Nr. 9 bei allen 12 untersuchten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen vor und nach Eingabe von Biloptin nachweisen. Die bei den Patienten beobachteten Schwankungen der Clearance-Werte liegen im Zufallsbereich. Die erhaltenen Werte sind in der Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Wilcoxon-Test für Paardifferenzen

Untersuchung	Anzahl der Pa*	K	Q_{50}	$Q_{75} - Q_{25}$	Signifikanz
Inulin-Clearance ml/min/1,73m ²	12	12	-0,200	15,400	$\emptyset P > 0,05$
PAH-Clearance ml/min/1,73m ²	12	12	4,000	171,000	$\emptyset P > 0,05$
Kreatinin im Serum mg%	12	5*	—	—	—

K = Anzahl der Wertpaare
mit von Null verschiedener Differenz

Q_{50} = Zentralwert der geordneten Differenzen

$Q_{75} - Q_{25}$ = zentrale Quartilsbreite

* Auswertung nicht möglich, da die Anzahl (K) der von Null verschiedenen Differenzen für das 5%-Niveau zu klein ist (Bedingung K größer als 5)

4. Diskussion

Seit der ersten Veröffentlichung durch RENE und MELLINKOFF 1959 (37) werden in der Literatur für die Ursache der nephrotoxischen Wirkung oraler Galle-Kontrastmittel folgende Möglichkeiten erörtert:

^oEine potentielle Nephrotoxizität der Kontrastmittel, die effektiv werden kann, wenn die renale Ausscheidungsrate wegen einer bestehenden Leberschädigung anormal groß ist.

^oSpasmen der Nierengefäße mit hypoxischen Folgen am Nierenparenchym.

^oBlutdruckabfall mit nachfolgender akuter Tubulusnekrose.

4.1. Aussagewert der Kreatininmethode

Nach SARRE (43) bietet die Bestimmung der vom Körpereweißhaushalt weitgehend unabhängigen Plasmakreatininkonzentrationen eine etwas größere diagnostische Treffsicherheit als Rest-N- oder Harnstoffbestimmungen. Die endogen gebildete Menge ist nur wenig von der Ernährungsweise (Proteinzufuhr) abhängig, so daß bei normaler Nierenfunktion die täglich im Urin ausgeschiedene Menge, abgesehen von Muskelerkrankungen, ziemlich konstant ist. Darauf beruht die Bedeutung der Kreatininkonzentrationserhöhung im Plasma bei Retention infolge Niereninsuffizienz. Die Höhe der normalen Plasmakreatininkonzentration liegt nach SARRE (43) zwischen 0,5–1,30 mg%. Die Kreatininbildung ist direkt abhängig von der in der Muskulatur vorhandenen Menge an Kreatinin und Kreatinolphosphat. Die Schwankung der Plasmakreatininkonzentration ist einmal direkt abhängig von der Körpermuskulmasse, aber auch davon, ob das wahre endogene Kreatinin oder die Gesamtchromogene bestimmt werden. Als Chromogene bezeichnet man die Gesamtheit der Substanzen, die mit Natriumpikrat die charakteristische Farbreaktion ergeben. Es handelt sich dabei unter anderem um Glucose, Ketokörper, Proteine, Brenztraubensäure und Barbiturate. Bei der Methode nach POPPER, MANDEL und MEYER 1937 (35) werden die Gesamtchromogene erfaßt. Untersuchungen von REUBI (38) und SARRE (43) hinsichtlich der Genauigkeit einer Beurteilung der Kreatininämie in bezug auf eine Einschränkung der Nierenfunktion ergaben, daß die Empfindlichkeit der Bestimmung von Plasmakreatinin (P_{Kr}) bis zu einer Einschränkung der glomerulären Filtrate auf 50 % der Norm sehr gering ist. Erst wenn das Glomerulumfiltratvolumen weniger als 1/3 des Normalwertes beträgt, wird die Probe empfindlich. Untersuchungen von REUBI ergaben, daß durchschnittlich einer Kreatininämie von 1,5 mg% eine funktionelle Einbuße der Nieren um 50 %, einer Kreatininämie von 2,0 mg% eine Reduktion der Nierenfunktion um 2/3 entspricht.

Daraus folgt, daß die Kreatininmethode nur als ein semiquantitatives Verfahren anzusehen ist und nicht von der Aufgabe entbindet, auf andere genauere Nierenfunktionsproben – wie die Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance – zurückzugreifen.

4.2. Klinische Untersuchungen

In tierexperimentellen Untersuchungen zur Klärung der Nephrotoxizität von Jopanoesäure (Telepaque), Bunamiodyl (Orabilex) und Jopodat (Biloptin) erreichten

FINK et al. (11) 1964 durch Ligatur des Ductus choledochus bei 20 Hunden eine alleinige Kontrastmittelausscheidung durch die Nieren. Unter Berücksichtigung der Nierenschädigung durch den künstlich hervorgerufenen mechanischen Ikterus konnten sie sowohl funktionelle als auch morphologische Veränderungen feststellen, die in einer Korrelation zueinander standen. Dort, wo es zu Veränderungen des Harnstickstoffs und des Kreatinins im Serum kam, konnten auch histologische Veränderungen der Niere nachgewiesen werden. Daraus zogen sie die Folgerung, daß möglicherweise auch Patienten mit einer gestörten Leberfunktion stärker gefährdet seien hinsichtlich einer möglichen Nierenschädigung durch orale Galle-Kontrastmittel.

LINDGREN et al. (29), die die Frage der Anurie durch das Zusammenwirken von verminderter Nierendurchblutung infolge Blutdruckabfalls und einer Dehydrierung sowie Störung des Elektrolythaushaltes untersuchten, konnten durch Versuche an Katzen nach intraarterieller bzw. intravenöser Injektion von Biligrafin (Jodipamid) keine Veränderung in der Nierendurchblutung und nur einen ganz geringen Blutdruckabfall feststellen.

LEWITAN und GARCIA (28) untersuchten 246 Patienten mit unterschiedlich hohen Kontrastmitteldosen. An acht Patienten, die in vier Tagen 24 g Solu-Biloptin (Ca-Jopodat) in Einzeldosen zu je 6 g erhielten, prüften sie mittels der endogenen Kreatinin-Clearance-Methode vor und nach Kontrastmittelgabe den Einfluß auf die Nierenfunktion. Die Clearance wurde jeweils 4 Stunden vor der Einnahme des Kontrastmittels und am 5. Tag nach der Röntgenuntersuchung durchgeführt. Obwohl es sich bei dem Patientengut teils um ältere Personen, teils um Diabetiker mit coronararteriosklerotischen Beschwerden, bei denen eine Nierenarteriosklerose angenommen werden kann, handelte, wurden bei keinem von diesen Anzeichen für eine Nephrotoxizität festgestellt. Als häufigste Nebenwirkung wurde Nausea von 24 Patienten angegeben, die 6 g erhalten hatten. Über Erbrechen klagten 5 Patienten, die 6 g erhalten hatten und 1 Patient, der 24 g bekommen hatte. Diarrhoe trat bei einem Patienten auf, dem eine Dosis von 30 g zugeführt wurde. Kopfschmerzen, Herzklopfen, präcordiale Schmerzen und bitterer Geschmack waren jeweils nur in einem Fall zu beobachten. Im Gegensatz dazu wurden bei den vorliegenden Untersuchungen subjektive Unverträglichkeitserscheinungen nicht festgestellt.

1966 veröffentlichten KLEIN und WICHMANN (24) Untersuchungen an 10 Patienten mit der Prüfsubstanz SH 771 (Bernsteinsäure-mono-2,4,6-trijod-3-amino-Naethylanilid-Na-Salz) zur Frage der Nephrotoxizität dieses oral zu verabreichenden Galle-Kontrastmittels mit der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance. Die beobachteten geringfügigen Schwankungen der Clearance-Werte ergaben keinen Anhalt für eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

In einer weiteren Veröffentlichung von KLEIN und WICHMANN (25) wird über die Untersuchung eines intravenös zu applizierenden Galle-Kontrastmittels – Bilivi-

stan (Joglycaminsäure) – berichtet. Mit der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance-Methode konnte an 10 untersuchten Patienten keine erfassbare nierenschädigende Wirkung dieses Kontrastmittels nachgewiesen werden.

Von anderen Autoren (14, 19, 27, 28, 32, 34, 39, 42, 51), die Biloptin hinsichtlich der Verträglichkeit und der Anwendbarkeit als orales Röntgen-Galle-Kontrastmittel geprüft haben, wurden Unverträglichkeitserscheinungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Kopfschmerzen – im Gegensatz zu den vorliegenden Untersuchungen – beobachtet.

BORIS und SILLO (4) haben bei 50 von ihnen untersuchten Patienten, die je 6 g Biloptin erhalten hatten, keine Nebenwirkung feststellen können.

WENNEBERG et al. (52) untersuchten 1963 mittels der endogenen Kreatinin-Clearance bei 31 Patienten vor und nach der Gabe von verschieden hohen Dosen von Bunamiodyl (Orabilex) und Jopanoesäure (Telepaque) deren Einfluß auf die Nierenfunktion. Bei keinem ihrer Patienten lag eine chronische Leber- oder Nierenerkrankung vor. Bei vier von sieben Patienten, die 4,5 g Bunamiodyl erhielten, trat eine signifikante Erniedrigung der Kreatinin-Clearance ein. Die Verminderung der Kreatinin-Clearance nach Jopanoesäure schien weniger häufig und geringer ausgeprägt zu sein. Sie deuten den von ihnen beobachteten Abfall der Kreatinin-Clearance bei Leber- und Nierengesunden unmittelbar nach Zufuhr von Bunamiodyl und Jopanoesäure als toxisch bedingt, besonders bei hohen Dosen. Bei einem von ihnen beobachteten akuten Nierenversagen mit tödlichem Ausgang nach zweimaliger Gabe von Bunamiodyl (1 x 4,5 g und 1 x 9,0 g) konnten sie Ansammlungen von doppeltbrechenden Kristallen, die u. a. Kalziumoxalat enthielten, in den Nierentubuli nachweisen.

GOTTLIEB und Mitarbeiter (15) beschrieben einen Fall von akutem Nierenversagen mit letalem Ausgang nach Bunamiodyl, bei dem sie doppeltbrechende Kristalle in den Tubuli nachweisen konnten. Sie nehmen auch eine toxische Schädigung als Ursache des akuten Nierenversagens an. Sie soll durch eine Vorschädigung der Leber gefördert werden, die über eine verminderte biliäre Ausscheidung des Kontrastmittels zu höheren und damit toxischen Blutspiegeln führt.

WILDBRANDT et al. (54) glauben, daß eine allergisch-toxische Reaktion, die durch Anreicherung des Galle-Kontrastmittels in den Nieren zustande kommt, am ehesten in Betracht zu ziehen ist, da die oralen Substanzen eine erheblich geringere Wasserlöslichkeit als die intravenös zu applizierenden Mittel besitzen. Gegen die Annahme einer generell gesteigerten toxischen Wirkung spricht allerdings, daß die oralen Galle-Kontrastmittel im Tierversuch nur eine geringe Toxizität zeigen (13, 21, 22). Dagegen lag gerade diese bei dem von GOTTLIEB et al. angeschuldigten Bunamiodyl gegenüber anderen Galle-Kontrastmitteln am niedrigsten (13).

TEPLICK et al. (50) untersuchten den Einfluß von verschiedenen oralen Galle-Kontrastmitteln an acht Patienten mit Laennec's Cirrhose. Sie fanden eine vorübergehende geringe Veränderung in der Nierenfunktion bei zwei von acht Patienten. Ebenfalls nehmen TEPLICK et al. einen erhöhten Kontrastmittelspiegel im Serum bei gestörter Leberfunktion an. Als Grund der Anurie sehen sie jedoch das Zusammenwirken von verminderter Nierendurchblutung infolge Blutdruckabfalls und einer Dehydrierung sowie Störung des Elektrolythaushaltes an, die durch höhere Blutspiegel gefordert werden soll. Obwohl Erbrechen in vielen Fällen angegeben wurde, lagen klinische Zeichen einer Entwässerung bei den meisten Patienten angeblich nicht vor (12, 15, 44, 52). FUNK-BRENTANO et al. (12) fanden, ebenso wie WILDBRANDT et al. (54), bei ihren Kranken keinen Anhalt für eine Dehydrierung oder eine Elektrolytstörung. Neuerdings wird jedoch hervorgehoben, es könnten bereits Erbrechen, Durchfälle oder Dursten zum Zustand der Dehydrierung und somit zu passagerer Einschränkung der Nierenleistung führen.

Eine rein allergische Genese des akuten Nierenversagens erscheint ebenfalls wenig wahrscheinlich. GVOZDANOVIC und Mitarbeiter (19) fanden bei 222 peroralen Cholecystographien mittels doppelter Dosis Biloptin und Solu-Biloptin nur einmal eine starke Überempfindlichkeitsreaktion. Ebenso beschrieben LUDIN und LAUCHENAUER (30) bei 191 Patienten, bei denen eine Kontrolle über Nebenwirkungen geführt wurde, nur 2 Fälle, bei denen sich eine allergische Reaktion an der Haut manifestierte und als flüchtiges Exanthem an Gesicht und Stamm in Erscheinung trat. Auch WHITESIDE (53) fand bei Untersuchungen an 59 Patienten mit einer doppelten Dosis Biloptin nur in einem Fall eine Urticaria. Bei intravenösen Cholecystographien fanden sich allergische Nebenwirkungen häufiger. So beobachtete HAASTERT (20) bei 53 Patienten nach intravenöser Cholecystographie mit Bilivistan immerhin viermal eine Urticaria und einmal eine Konjunktivitis mit ziliärer Injektion.

SETTER, MAHER und SCHREINER (45) vertreten die Annahme einer allergotoxischen Reaktion. Ihre Hypothese basiert allerdings auf neun Beobachtungen nach Bunamiodylgabe, das – inzwischen anerkanntermaßen – das orale Kontrastmittel mit den ausgeprägtesten Nebenwirkungen und Intoxikationsraten ist. Sie stellten u. a. eine deutliche Eosinophilie fest. Das Eintreten dieser Reaktion wird offenbar gefördert durch Anreicherung des Kontrastmittels in den Nieren, die in Einzelfällen begünstigt sein mag durch Exsikkose und Salzverarmung, die eine vermehrte Rückresorption oder Rückdiffusion von Natrium und Wasser aus dem Tubuluslumen zur Folge haben und damit das Kontrastmittel im Tubuluslumen konzentrieren und seine weitere Sekretion behindern. Sie mag aber auch begünstigt werden durch eine gestörte Leberfunktion, wie sie auch von GOTTLIEB, SPIERA und GORDIS (15) angenommen wird, die über eine verminderte biliäre Ausscheidung des Kontrastmittels zu toxischen Blutspiegeln führt. Wesentlicher Faktor für das Auftreten der allergotoxischen Reaktion mag der Grad der Löslichkeit des benutzten Kontrastmittels sein. So

konnten GOTTLIFB et al. (15), WENNEBERG et al. (52) und SETTER (45) doppeltbrechende Kristalle in den Nierentubuli nachweisen. Dagegen konnte eine Beeinflussung der Nierenfunktion durch das orale Galle-Kontrastmittel Biloptin von mehreren Untersuchern (12, 27, 30, 42, 51) nicht nachgewiesen werden. Selbst bei einer Erhöhung der Dosis von 3 g um das Doppelte auf 6 g konnte nach Biloptin Nephrotoxizität nicht nachgewiesen werden (4, 14, 19, 27, 28, 34, 39, 42, 53), nicht einmal eine nur geringfügige Beeinträchtigung der Nierenfunktion, obwohl viele der Patienten älter als 50 Jahre waren und eine physiologische Herabsetzung der Leistungskapazität der Nieren in Abhängigkeit von dem Alter der Patienten angenommen werden mußte.

Zum Schluß kann gesagt werden, daß die vorgenommenen Untersuchungen nach oraler Cholecystographie mit Biloptin (Natrium-Jopodat) zwar Schwankungen der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance ergaben, die sich aber alle im Normbereich befanden. Eine statistisch signifikante Erniedrigung der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance konnte trotz der Erhöhung der Normaldosis auf das Doppelte (6 g) nicht festgestellt werden. Die gute Verträglichkeit der doppelten Kontrastmitteldosis, die auch in den Untersuchungen zu der vorliegenden Arbeit festgestellt wurde, spricht ebenfalls zugunsten dieser Verbindung. Zudem werden bereits unter normalen Verhältnissen etwa 50 % des Biloptins (21) über die Nieren ausgeschieden, so daß der Anstieg des Blutspiegels auch bei starker Herabsetzung der Leberfunktion nicht erheblich sein kann.

5. Zusammenfassung

1. In der vorliegenden Arbeit wurde die Nephrotoxizität des oralen Galle-Kontrastmittels Biloptin mit der Inulin- und p-Aminohippursäure-Clearance an 12 Personen vor und nach der Gabe einer doppelten Dosis von 6 g Natrium-Jopodat (Biloptin) überprüft. Außerdem wurde als groborientierende Methode der Plasmakreatininspiegel vor und nach der Belastung mit Biloptin ermittelt.

Unter den Untersuchten betanden sich fünf Patienten mit Nephropathien.

2. Weder Nierenversagen noch eine vorübergehende Beeinträchtigung der Nierenfunktion konnten festgestellt werden. Subjektive Unverträglichkeitserscheinungen wurden in den vorliegenden Fällen nicht beobachtet.

3. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für Paardifferenzen läßt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Wert der Ausgangs- und Kontroll-Clearance nicht nachweisen.

4. Die methodischen und klinischen Ergebnisse werden im einzelnen und im Zusammenhang mit der Literatur diskutiert.

6. Literaturverzeichnis

1. BALINT, P.: Nierenclearance: Technik, Bewertung, Ergebnisse in Klinik und Experiment. Heft 9 (Jena 1965, Fischer-Verlag)
2. BECKER, K.: Entwicklung der Kontrastmittel. Pharmaz.-Ztg. 112, 43: 1585-1586 (1967)
3. BLYTHE, W. B., J. W. WOODS: Acute renal insufficiency after ingestion of a gallbladder dye. New Engl. J. Med. 264, 20: 1045 (1961)
4. BORIS, A., F. SILLO: Perorale Cholangiographie. Medizinische Monatsschrift 3: 166-169 (1961)
5. BRATTON, A. C., E. K. MARSHALL: A new coupling component for sulfanilamide determination. J. Biol. Chem. 128, 537 (1939)
6. BRADLEY, W.: Fed. Proc. 6, 79 (1947)
7. CANALES, C. O., G. H. SMITH, J. C. ROBINSON, A. R. REMMERS, H. E. SARLES: Acute renal failure after the administration of iopanoic acid as a cholecystographic agent. The New England Journal of Medicine Vol. 281, 2: 89-91 (1969)
8. CRAFT, I. L., J. D. SWALES: Renal failure after cholangiography. Brit. Med. J. 2: 736-738 (1967)
9. DAVIES, D. F., N. W. SHOCK: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. J. Clin. Investig. 29: 496-507 (1950)
10. DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen. 6. Auflage, Basel 1960
11. FINK, H. E., W. J. ROENIGK, G. P. WILSON: An experimental investigation of the nephrotoxic effects of oral cholecystographic agents. Amer. J. Med. Sc. 247, 2: 201-216 (1964)
12. FUNK-BRENTANO, J. L., CL. AMIEL, J. PH. MERY: Insuffisance rénale aiguë secondaire à l'ingestion d'opacifiants biliaires. J. Urol. et Néphrol. 68: 561 (1962)
13. GEFFEN, A.: An evaluation of Orabilex (Bunamiodyl) a new medium for cholecystography. Radiology 72: 839 (1959)
14. GOEMARE, F.: Ergebnisse mit einem neuen peroralen Kontrastmittel für Cholecystographie und Cholangiographie. Zbl. ges. Radiol. 68: 54 (1961)
15. GOTTLIEB, A., H. SPIERA, E. GORDIS: Fatal renal insufficiency after oral cholecystography. New Engl. J. Med. 267, 8: 389 (1962)
16. GRAHAM, E. A., W. H. COLE: Roentgenologic examination of gallbladder: Preliminary report of new method utilizing Tetrabromphenolphthalein. J. Amer. Med. Ass. 82: 613 (1924)
17. GUEFT, B.: Renal changes after cholecystography. Letter to the editor. J. Amer. Med. Ass. 186: 82 (1963)
18. GUNN, J. A.: Urinary complications following Bunamiodyl. J. Amer. Med. Ass. 175: 911 (1961)
19. GVOZDANOVIC, V., L. KALLAI: Three years experience of peroral cholegraphy. Acta Radiol. 2, 6: 497-516 (1964)
20. HAASTERT, S.: Verträglichkeit und diagnostische Ergebnisse bei der klin. Erprobung von Bilivistan. Fortschr. Röntgenstr. 101: 176 (1964)
21. HARWART, A., K. H. KIMBEL, H. LANGECKER, J. WILLENBRINK: β -(3-Dimethylamino-methylamino-2, 4, 6-trijodphenyl)-propionsäure als Gallekontrastmittel. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.: Path. Pharmak. 237: 186 (1959)
22. HOPPE, J. O., S. ARCHER: Observations on a series of Aryl-Trijodo-Alkanoic acid derivatives with particular reference to a new cholecystographic medium, Telepaque. Amer. J. Roentgenol. 69: 630 (1953)
23. KESSEL, M. in MÜLLER-SEIFERT-V. KRESS: Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik: Prüfung der Nierenfunktion. 69. Auflage (J. F. Bergmann-Verlag, München 1966)

24. KLEIN, W., H. J. WICHMANN: Untersuchungen zur Frage der Nieren-Toxizität des Bernsteinsäure-mono-2, 4, 6-trijod-3-amino-N-aethylanilid-Na-Salzes mittels Clearance-Methode. *Arzneimittelforschung 'Drug Research'* 16: 1652-1654 (1966)
25. KLEIN, W., H. J. WICHMANN: Untersuchungen zur Nierentoxizität eines Gallen-Röntgenkontrastmittels mit der p-Aminohippursäure- und Inulin-Clearance. *Arzneimittelforschung* 16, 10: 1349-1351 (1966)
26. KLEIN, W., H. J. WICHMANN: Untersuchungen zur Frage der Verträglichkeit von Biloptin unter besonderer Berücksichtigung der Nephrotoxizität. *Dtsch. Med. Journal* 18, 22: 680-683 (1967)
27. KÖNNER, P.: Erfahrungen mit der ambulanten peroralen Schnellcholecystographie und Cholangiographie unvorbereiteter Patienten. *Med. Mitt. Schering* 21, 5: 182-184 (1962)
28. LEWITAN, A., J. F. GARCIA: Peroral Cholegraphy with Iodate Calcium. *Amer. J. - Digest. Dis.* 10, 3: 219 (1965)
29. LINDGREN, P., H. NORDENSTAM, G.-F. SALTZMAN: Effects of iodipamide on the kidneys. *Acta radiologica Diagnosis* 4: 129-138 (1966)
30. LUDIN, H., Cl. LAUCHENAUER: Vergleichende Prüfung von Biligrafin und peroral wirksamen Cholangio-Cholecystographie-Kontrastmitteln (Biloptin und verwandte Substanzen). *Schweizerische Med. Wochenschrift* 90, 17: 471-473 (1960)
31. MERTZ, D. P.: Tagesrhythmische Schwankungen der Nierenfunktion und einiger endokriner Funktionskreise. *Dtsch. Med. Wochenschrift* 89: 2327 (1964)
32. MÖLLER, E., J. F. MC INTOSH, D. D. VAN SLYKE: Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J. Clin. Invest.* 6: 427 (1928 a)
33. MÖLLER, E., J. F. MC INTOSH, D. D. VAN SLYKE: Studies of urea excretion. IV. Relationship between urine volume and rate of urea excretion by patients with Bright's disease. *J. Clin. Invest.* 6: 485 (1928 b)
34. MÜLLER, W., H. J. SIELAFF: Über die Möglichkeit peroraler Gallengangsdarstellung mit Biloptin. *Med. Wschr.* 51: 2528-2529 (1959)
35. POPPER, H., H. MANDEL, H. MEYER: Zur Kreatininbestimmung im Blute. *Biochem. Zschr.* 291: 354 (1937)
36. REIDENBERG, M. M., D. V. POWESS, R. W. SEVY, C. T. BELLO: Acute renal failure due to nephrotoxins. *Amer. J. Med. Sci.* 247: 25 (1964)
37. RENE, R. M., Sh. M. MELLINKOFF: Renal insufficiency after oral administration of a double dose of a cholecystographic medium. *N. Engl. J. Med.* 261, 12: 589 (1959)
38. REUBI, F. C.: *Nierenkrankheiten*. Bern-Stuttgart 1961
39. ROBINSON, A. W.: Solu-Biloptin: A trial of 3-hour cholecystography. *Brit. J. Radiol.* 35, 412: 282-284 (1962)
40. ROE, I. H., J. H. EPPSTEIN, N. P. GOLDSTEIN: A photometric method for the determination of inulin in plasma and urine. *J. Biol. Chem.* 178: 839 (1949)
41. SANEN, F. J., R. M. MYERSON, J. C. TEPLICK: Etiology of serious reactions to oral cholecystography. *Arch. intern. Med.* 113: 241 (1964)
42. SALTZMANN, G.-F.: Solu-Biloptin as a contrast medium for peroral cholegraphy. *Acta Radiol.* 54, 6: 417-425 (1960)
43. SARRE, H.: *Nierenkrankheiten*. Stuttgart 1967 (Thieme-Verlag)
44. SEAMAN, W. B., ST. COSGRIFE, J. WELLS: Renal insufficiency following cholecystography. *Amer. J. Roentgenol.* 4: 859-862 (1963)
45. SETTER, J. G., F. J. MAHER, G. E. SCHREINER: Acute renal failure following Cholecystography. *J. Amer. med. Ass.* 184, 2: 102 (1963)
46. SMITH, H. W.: *Principles of renal physiology*. New York 1962 (Oxford University Press)
47. SMITH, H. W.: *The kidney: Structure and function in Health and disease*. New York 1951 (Oxford University Press)
48. SMITH, H. W., N. FINKELSTEIN, L. ALIMINOSA, B. CRAWFORD, M. GRABER: The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J. Clin. Invest.* 24: 388 (1945)

49. SOMOGYI, M.: A method for the preparation of blood filtrate for the determination of sugar. *J. Biol. Chem.* 86: 655 (1930)
50. TEPLICK, J. G., R. M. MYERSON, F. J. SANEN: Acute renal failure following oral cholecystography. *Acta radiol. (Stockh.)* 3: 353 (1965)
51. WALTHER, J.: Orale Cholecyst-Cholangiographie. *Wschr. für Klinik und Praxis* 55, 47: 2108–2110 (1960)
52. WENNEBERG, J. E., R. OKUN, E. J. HINMAN, R. C. NORTHCUTT, R. J. GRIEP, W. G. WALKER: Renal toxicity of oral cholecystographic media. *J. Amer. med. Ass.* 186, 5: 461 (1963)
53. WHITESIDE, C. G.: Biloptin – a new oral contrast medium for cholecystography-report of preliminary trial. *Brit. J. Radiol.* 33, 386: 124 (1960)
54. WILDBRANDT, R., G. NEUHAUS, K. W. FRITZ: Zum akuten Nierenversagen nach oraler und intravenöser Cholecystographie. *Dtsch. med. Wschr.* 93, 45: 2165–2167 (1968)

LEBENS LAUF

Am 20. März 1943 wurde ich als viertes Kind des Arztes Dr. med. Erich Radtke und seiner Ehefrau Charlotte geb. Schröder in Berlin geboren.

1949 wurde ich in die katholische „Herz-Jesu“-Schule in Berlin-Charlottenburg eingeschult, 1953 in die 9. Grundschule in Berlin-Tiergarten umgeschult. 1955 trat ich in das Lessing-Gymnasium in Berlin-Wedding ein und legte dort im neusprachlichen Zug 1963 meine Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahr wurde ich Student der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Freien Universität Berlin und studierte zwei Semester Zoologie.

Zum Wintersemester 1964/65 Fachwechsel zur Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin. 1965 bestand ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, 1967 die Ärztliche Vorprüfung und im Jahre 1971 das Staatsexamen. 1972 erhielt ich die Approbation.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gerhard LAUDAHN für die Überlassung des Themas und die unermüdliche Unterstützung und Überwachung der Arbeit.

Für die Hilfe bei den klinischen Untersuchungen im Städtischen Krankenhaus Berlin-Hohengatow schulde ich Herrn Oberarzt Dr. med. Wolfgang KLEIN Dank.

Frau Dr. med. LEHNERT danke ich für Anleitungen zur Durchführung der statistischen Untersuchungen.

